DIE LEUKOPLAKISCHE HYPERPLASIE DES STIMMBANDEPITHELS UND IHRE BEZIEHUNGEN ZUR SUBEPITHELIALEN ENTZÜNDUNG UND ZUM ÖDEM

Matthias König

1979

Aus dem Pathologischen Institut
(Direktor: Prof. Dr. M. Eder)
der Universität München

DIE LEUKOPLAKISCHE HYPERPLASIE DES STIMMBANDEPITHELS UND IHRE BEZIEHUNGEN ZUR SUBEPITHELIALEN ENTZÜNDUNG UND ZUM ÖDEM

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilian - Universität zu München

vorgelegt von
Matthias König
aus
Überlingen

1979

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter : Prof. Dr. P. Meister

Mitberichterstatter : Prof. Dr. M. Eder

Dekan : Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung : 6.11.1979

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

DISSERTATIONS– UND FOTODRUCK FRANK
8 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2 8 09090

INHALTSVERZEICHNIS

I. EINLEITUNG

a) Allgemeines

b) Klinik

c) Diagnostik

d) Histologie

e) Einteilung

f) Therapie und Prognose

g) Schrifttum zur subepithelialen Entzündung

h) Geschlechtsverteilung

i) Altersverteilung

II. MATERIAL

III. METHODIK

IV. ERGEBNISSE

a) Verhältnis von leukoplakischer Epithelhyperplasie und Grad der entzündlichen Aktivität

b) Verhältnis von leukoplakischer Epithelhyperplasie und Grad des subepithelialen Ödems

c) Altersverteilung

d) Geschlechtsspezifische Morbidität

V. DISKUSSION

VI. ZUSAMMENFASSUNG

VII. LITERATURVERZEICHNIS

MEINEN ELTERN

I. EINLEITUNG

a) Allgemeines

Die Leukoplakie ist eine krankhafte Epithelveränderung, die vor allem an Mundschleimhaut, Lippen, Vulva, seltener jedoch an der Kehlkopfschleimhaut vorkommt. An der Larynxschleimhaut sind vor allem die Stimmbänder betroffen. Über das klinische, mikrolaryngoskopische und histologische Bild der leukoplakischen Hyperplasie des Kehlkopfepithels gibt es eine Vielzahl von Veröffentlichungen (23, 24, 31, 32, 48, 45, 29, 19, 2o, etc.).

Während über die Pathogenese und Morphologie weitgehende Übereinstimmung unter den Autoren besteht, konnte über die Therapie und Prognose dieser Erkrankung noch keine Einigung erzielt werden. Über die häufig neben der epithelialen Hyperplasie bestehende subepitheliale Entzündung wird weniger ausführlich berichtet.

Thema der vorliegenden Arbeit ist es, die Relation zwischen leukoplakischer Epithelhyperplasie ohne Atypie (nach Kleinsasser Gruppe 1) und der begleitenden subepithelialen Entzündung aufzuzeigen. Diese Relation ist für die von Hommerich (19, 2o) vorgeschlagene Entzündungsbestrahlung von Bedeutung.

Neben dem Begriff leukoplakische Epithelhyperplasie existieren noch weitere wie Leukoplakie,

Keratose, Hyperkeratose, Pachydermia Laryngis, etc., die als nahezu equivalent zu betrachten sind. Einige Autoren unterscheiden jedoch nach Keratinisierungsgrad, Morphologie und Praedilektion (31, 32, 9).

b) Klinik

Das Hauptsymptom der Erkrankung ist die Heiserkeit, die von allen Patienten angegeben wird, und die sie dann mit einer Latenz zwischen 2 Wochen und 18 Monaten zum Arzt führt (45, 48, 29, 9). Als weitere Beschwerden werden Schluckstörungen, Halstrockenheit und Fremdkörpergefühl angegeben. Bei ausgedehntem Befall tritt gelegentlich Luftnot auf. Die Aetiologie der Epithelhyperplasie wird vor allem in der chronischen Laryngitis und der chronischen Irritation gesucht.

Diese chronische Irritation kann durch Alkoholismus, Nikotinismus, Stimmabusus (Sänger, Redner), allgemeine Inhalationsnoxen und gehäufte oder chronische Sinusitiden ausgelöst werden. Eine besonders schwerwiegende Rolle scheint das Tabakrauchen einzunehmen (6, 7, 8, 3o, 31, 33, 35. 42). Außerdem werden für die Aetiologie noch Vitamin-A-Mangel (7, 15) und Östrogenmangel (3, 35, 41, 42) in Betracht gezogen.

c) Diagnostik

Zur Diagnosestellung stehen folgende diagnostische Hilfsmittel zur Verfügung:

1. indirekte Laryngoskopie: diese hat den Nachteil, daß nicht alle Larynxteile eingesehen werden können. Außerdem ist nur eine makroskopische Beurteilung möglich. Die Methode der indirekten Probeexcision ist weitgehend verlassen worden. Die indirekte Laryngoskopie ist als Screening-Methode der Epithelhyperplasie gut geeignet, der Patient sollte jedoch bei positivem Befund bzw. negativem Befund und Fortbestehen der Beschwerden einer weiterführenden Diagnostik zugeführt werden (45).

2. Stützlaryngoskopie nach Kleinsasser: diese wird in Intubationsnarkose durchgeführt. Hierbei kann bei erschlaffter Muskulatur mit vergrößerenden Optiken und diagnostischen sowie therapeutischen Eingriffen gearbeitet werden. Die gesamte Larynxschleimhaut kann inspiziert werden.

3. Probeexcision: zur sicheren histologischen Beurteilung ist die Probeexcision notwendig. Sie kann im Rahmen der stützlaryngoskopischen Einstellung des Larynx unter mikroskopischer Sicht durchgeführt werden. Die Entnahmestelle kann dabei genauestens bestimmt werden. Dies ist insofern wichtig, als häufig ein 'mixed clinical picture' (33) und ebenso häufig ein gemischtes histologisches Bild besteht. Das heißt, hyperplastisches Epithel ohne und mit atypischen Zellen, bzw. Carcinoma in situ können nebeneinander existieren. Von

der diagnostischen Laryngofissur ist man seit der Einführung der obengenannten Methode abgekommen.

4. Weitere Methoden: als weitere diagnostische Möglichkeiten seien noch die Schiller'sche Jodprobe (1), die zytologische Diagnostik und die Stroboskopie erwähnt. Wirkliche Bedeutung kommt diesen Methoden im Rahmen der vorliegenden Arbeit nicht zu.

d) Histologie

Normaler Epithelbefund der Stimmbänder:

Nur beim Foetus ist der gesamte Kehlkopf mit Kinocilien besetztem Zylinderepithel ausgekleidet. Schon wenige Tage nach der Geburt kommt es zur teilweisen Umwandlung in eine mehrreihiges Epithel (31).

Die Stimmbänder sind physiologischerweise mit einem dünnen mehrschichtigen, unverhornten Plattenepithel bedeckt. Das Stratum basale sitzt einreihig der Basalmembran auf. Die Grenze zwischen Epithel und Bindegewebe ist infolge leistenartiger Erhebungen der Subcutis meist flachwellig. Auf die Basalzellschicht folgt das Stratum spinosum, dessen Stachelzellen sich gegen die Oberfläche hin immer mehr abplatten, schließlich abschilfern, aber ohne zu verhornen (23, 31, 47). Auch an den Taschenbändern findet man Plattenepithelinseln. Altersphysiologisch soll es zu einer

Verdickung des Epithels kommen (Birnmeyer 1959, Ferreri und Grifo 1958, Gighi-Appino 194o, Kofler 1932, Pautov 1935, zitiert nach Kleinsasser, 24).

e) Einteilung der Epithelhyperplasien

Zur Klassifizierung der leukoplakischen Epithelhyperplasien und der praecancerösen Veränderungen der Stimmband- und Kehlkopfschleimhaut wurden von verschiedenen Autoren variierende Vorschläge gemacht (9, 12, 13, 17, 22, 23, 29, 32, 33, 34, 36, 38, 42, 48). Es seien hier lediglich die Einteilungsvorschläge von dreien der hier genannten Autoren aufgeführt:

Moricard (34) unterschied bei seinen histologischen Untersuchungen am Portioepithel zwischen Leukoplakie (dies bedeutet eine normale Schichtung der Epithellagen) und Dysplasie (Störung der regelrechten Formation).

Weiß (48) traf eine pathologisch-anatomische Einteilung des Plattenepithels des Kehlkopfes: 1. abnormes, 2. unruhiges, und 3. nichtinvasives, atypisches Epithel. Die unter 1. aufgeführten Veränderungen wurden dabei als 'belangloser Wucherungsvorgang', unter 2. als 'verdächtiger Wucherungsvorgang' und unter 3. als 'praeinvasives Oberflächenkarzinom' bzw. 'Carcinoma in situ' (Ca i.s.) bezeichnet.

Die von Kleinsasser (23) getroffene Einteilung ist im deutschen Schrifttum am weitesten verbreitet.

Die Klassifizierung, die auf morphologischen und histologischen Kriterien beruht, wird in 3 Gruppen durchgeführt:

Gruppe 1 einfache Plattenepithelhyperplasie,

man kann dabei noch eine plane, verrukös-papilläre, oder auch papilläre Verlaufsform unterscheiden;

Gruppe 2 Plattenepithelhyperplasie mit vereinzelten örtlichen Zellatypien;

Gruppe 3 praecanceröses Epithel oder Carcinoma in situ.

In unserer Arbeit wird lediglich die einfache leukoplakische Epithelhyperplasie der Gruppe 1 nach Kleinsasser in Betracht gezogen. Makroskopisch ist sie durch eine Verdickung der Stimmbänder gekennzeichnet, welche oft walzenförmig aufgetrieben sind, und gerötet bzw. weißlich verfärbt erscheinen können.

Abb. 1 Schematische Darstellung der verschiedenen fliessend ineinander übergehenden Wachstumsformen des hyperplastischen Plattenepithels des Kehlkopfes. Von links nach rechts: Normalepithel, Epithelhyperplasie mit leichter und stärker ausgeprägter endophytischer Kolbenbildung, verruköse und papilläre Epithelhyperplasie. Zit. und abgebildet nach Kleinsasser (23).

Sie tritt vor allem unilateral auf mit Praedilektion des vorderen Drittels, kann jedoch auch beide Stimmbänder befallen (32, 48). Dabei findet man histologisch eine Verdickung des Epithels ohne Veränderung seines regelmäßigen Aufbaus und das Fehlen von Zellatypien bzw. Reifungsstörungen. Das Stratum basale erscheint durch die Vermehrung der Zellen basophiler - 'basale Hyperaktivität' (18, 23).

Das Stratum spinosum ist verbreitert, ebenso das Stratum granulosum. Die gesteigerte basale Zellteilungsrate macht sich entweder in unregelmäßiger Verformung der Oberfläche oder in der Bildung von Epithelkolben in die Submucosa bemerkbar (s. Abb. 1). Mitosen sind bei der einfachen Epithelhyperplasie selten und ausschließlich in den basalen Schichten zu beobachten. Sehr deutlich ist in vielen Fällen eine Keratose, Hyperkeratose, Parakeratose oder Akantose. Mitunter findet man kleine zystische Degenerationen. Selbst bei stärkerer basaler Hyperaktivität ist die Basalmembran immer intakt, sie kann lediglich durch Entzündungszellen maskiert sein (5, 23, 45).

Auf die histologischen Veränderungen bei Gruppe 2 und 3 nach Kleinsasser (23) sei hier vollständigkeitshalber kurz eingegangen. Beim hyperplastischen Epithel mit vereinzelten Atypien findet man gelegentlich Zellen mit abnorm grossen und chromatinreichen Kernen. Man kann auch verhornende Zellen oder Hornkügelchen feststellen.

Die Kernplasmarelation der Stachelzellen ist örtlich gestört (23).

Die Epithelhyperplasie der Gruppe 3 hat synonyme Bedeutung mit Begriffen wie: 'Carcinoma in situ', 'praecanceröses Epithel', 'Karzinom Stadium 0', 'praeinvasives Karzinom', 'Oberflächenkarzinom', 'intraepitheliales Karzinom', etc.

Hierbei findet man histologische Veränderungen wie beim genuinen Karzinom, es fehlt jedoch das invasive Wachstum und die Metastasierung. Die Basalmembran ist erhalten. Dieses hyperplastische Epithel der Gruppe 3 kann wiederum in eine anaplastische = basozelluläre, mittelreife = bowenoide und reife Form = Stachelzelltyp unterteilt werden (23, 45, 48). Die mittelreife und reife Form kommen am häufigsten vor.

f) Therapie und Prognose

Hinsichtlich der klinischen Beeinflußbarkeit und prognostischen Bedeutung der leukoplakischen Epithelhyperplasie gibt es sehr unterschiedliche Meinungen. Über die Prognose der leukoplakischen Hyperplasie der Gruppe 3 nach Kleinsasser (23) besteht weitgehende Übereinstimmung. Das Carcinoma in situ ist als obligate Praecancerose zu betrachten und wie ein genuines Karzinom zu behandeln.

Kleinsasser (23) publizierte 1963 34 Fälle einer Epithelhyperplasie Gruppe 3, von denen nur 14 mit Laryngofissuren, Epiglottektomie, oder Radiatio behandelt wurden. Von diesen 34 Fällen gingen 21 in einer mittleren Zeit von 6 Jahren in ein infiltrierendes Karzinom über, das sind 62 %. Bei den 2o unbehandelten Fällen gingen 18 in ein Karzinom über, dies entspricht 9o %.

Die aus der Literatur zu erhaltenden Angaben über die prognostische Beurteilung der Epithelhyperplasie Gruppe 2 (mit Atypien) divergieren zum Teil erheblich. Dies ist wohl auf die unterschiedlichen histologischen Kriterien, die die Autoren anwandten und die Weiterentwicklung der technischen Möglichkeiten zurückzuführen.

Von manchen Untersuchern wird unter dem Begriff Epithelhyperplasie mit örtlichen Atypien auch das Carcinoma in situ subsummiert (29, 38). Die Angaben schwanken zwischen 5o % (9), 15 % (32) und 13 % (36).

Durchschnittlich ergibt sich bei Lepage (31) ein prozentualer Anteil an Transformationen von Epithelhyperplasie der Gruppe 2 (mit Atypie) in Gruppe 3 (Carcinoma in situ) bzw. direkt in ein invasives Karzinom von 6,2 % bzw. 8,5 % in einem Beobachtungszeitraum von 1o Jahren.

Kleinsasser betrachtet aus diesem Grunde die Schleimhautveränderungen mit Atypie als fakultative Praecancerose. Bei einer retrospektiven

Untersuchung von Statistiken verschiedener Autoren (Orton 1938, Kirchner und Marlin 1953, Bond 1954, Glaninger 1959, Ormerod 1963, Lederman 1963, Leicher 1963, und Kleinsasser 1963), die bei nahezu 3 ooo Patienten mit Kehlkopfkarzinom die Vorgeschichte erforscht hatten, fand Lepage (31) eine durchschnittliche vorhergehende Erkrankung an Epithelhyperplasie von 3,8 %.

Im Vergleich dazu zeigt die Epithelhyperplasie der Gruppe 1 (ohne Atypien) nur eine minimale Entartungsrate. In einem Patientengut von 112 einfachen Epithelhyperplasien des Larynx, durch Lepage (31) von verschiedenen Autoren zusammengestellt (9, 12, 32, 36) findet sich nur ein Übergang in ein Karzinom in einem Beobachtungszeitraum von 1o Jahren, dies entspricht o,9 %. Kleinsasser (23) veröffentlichte 1963 zwei Fälle eines Überganges von einfacher Epithelhyperplasie in Karzinome.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß erhebliche Unterschiede in der prognostischen Bedeutung der Schleimhauthyperplasie Gruppe 1 und Gruppe 2 und 3 bestehen. Bei der einfachen Epithelhyperplasie besteht eine gewisse Sicherheit, aber keine totale Garantie gegen eine Cancerisierung (24). Eine aus der Gynäkologie entlehnte Definition besagt, daß sie als 'Dispositionsbasis für die Entwicklung praemaligner Veränderungen anzusehen ist' (43).

Die Epithelhyperplasie der Gruppe 3 ist als Praecancerose anzusehen. Auch bei der Epithelhyperplasie der Gruppe 2 ist noch eine erheblich maligne Potenz festzustellen.Sie ist jedoch auch in Gruppe 1 reversibel.

Aus diesen prognostischen Beurteilungen ergibt sich die Wichtigkeit einer guten histologischen Klassifizierung, die auch ausschlaggebend für die weitere Therapie ist. Die genaue Klassifizierung ist seit Einführung der endolaryngealen Mikrochirurgie für den Untersucher und den Pathologen erleichtert worden.

Therapie

Da die leukoplakische Epithelhyperplasie der Gruppe 3 allgemein als Praecancerose angesehen wird, besteht auch weitgehende Einigkeit über die Anwendung eingreifender chirurgischer und radiotherapeutischer Behandlungsmethoden. Die ausführliche Erörterung des von verschiedenen Autoren empfohlenen therapeutischen Vorgehens, und der statistische Vergleich der weiteren Prognostik würde im Rahmen dieser Arbeit zu weit führen. Es sei auf die Publikation von Kleinsasser (22, 23, 24) und die sehr umfassende und ausführliche Arbeit von Lepage (31) verwiesen.

An therapeutischen Möglichkeiten gibt es die konservative, chirurgische und radiologische Behandlungsmethode.

Die konservative Therapie besteht in Rauch- und Alkoholverbot, Ausschaltung entzündlicher Erkrankungen der oberen Luftwege, Vermeidung des Stimmabusus, phoniatrische Behandlung, Inhalationen, Instillationen, Antibiotika, Glucokortikoide, Vitamin-, Hormon-, Klima- und Bäderkuren. Sie hat jedoch lediglich bei der chronischen Laryngitis Erfolgsaussichten, bei den leukoplakischen Epithelhyperplasien hat sie als zusätzliche Behandlung ihre Berechtigung.

An chirurgischen Behandlungsmethoden bieten sich die endolaryngeale Mikrochirurgie, d.h. Abschälung = Dekortikation = Stripping der Epithelveränderungen bzw. bei ausgedehnten Prozessen und Carcinoma in situ die Laryngofissur mit eventuell anschließender Chordektomie an.

Die Bestrahlungsbehandlung wird zur Zeit von den meisten Autoren bevorzugt, bzw. die Kombination aus radiotherapeutischem und chirurgischem Vorgehen. Angewandt werden dabei die Röntgenbestrahlung, die Bestrahlung mit ultraharten Strahlen und die Kobalt-, Caesium, Iridiumbestrahlung, bzw. Radiumkontaktbestrahlung. Diese Therapie wird vor allem bei den praemalignen Stadien der Epithelhyperplasie angewandt (Altmann 1952, Cherkasskii 1966, Fischer 1956 und 1958, Full-Scharrer 1961, Greiner et al. 1967, Holinger und Schild 1966, Jennings und Darwisch 1956, Kambic 1963, Kleinsasser 1963 und 1971, Ormerod 1954, Scharfe 1954, Seiferth 1962, zit. nach Seiferth und Glanz, 45).

Zu den Erfolgsaussichten der alleinigen konservativen Therapie wurde bereits Stellung genommen.

Kleinsasser (24) sah auch bei intensiver konservativer Behandlung chronischer Laryngitiden keine einzige dauerhafte Restitution. Bei den hyperkeratotischen Veränderungen ist dies noch weniger zu erwarten.

Auch bei ausschließlich endoskopisch mikrochirurgischem oder chirurgischem Vorgehen wird meist nur eine vorübergehende Besserung erzielt; das Epithel wächst in 3o - 5o % der Fällen wieder in hyperplastischer Form in den gesetzten Defekt ein (32, 24). Bei Epithelhyperplasien mit Atypien gibt McGavran (32) sogar eine Rezidivquote von 73 % an. Seiferth und Glanz (45) stellten 1971 fest, daß bei alleiniger mikrochirurgischer Therapie des Carcinoma in situ in 25 % der Fälle ein solches rezidivierte.

Die mit der radiologischen und chirurgischen Kombinationsmethode behandelten Patienten, insbesondere mit Epithelhyperplasie der Gruppen 2 und 3 nach Kleinsasser (23) zeigten dagegen eine Rezidivfreiheit von 95 - 1oo %. Dabei wird eine Strahlendosis von 5 ooo bis 6 ooo r, also die bei einem Karzinom verabreichte Dosis eingesetzt (19, 38, 45, 48). Die besten Ergebnisse erzielten Seiferth und Glanz (45) mit der Radiumkontaktbestrahlung. Lauerma und Siirula (28) sahen bei alleiniger Bestrahlungstherapie im Jahre 1962 eine 1oo %ige Rezidivfreiheit. Ebenso Norris und Peale (36).

Für die Behandlung der einfachen Epithelhyperplasie gibt es bis heute kein einheitliches Therapiekonzept. Einige Autoren halten eine einfache

bioptische Kontrolle für ausreichend (2, 26, 27). Andere empfehlen die Dekortikation (9, 23, 32, 45), wieder andere empfehlen eine Bestrahlungstherapie (Black et al. 1954, Bond 1954, Hörbst 1953, Priest 1958, Precechtel 1963, Falcinelli und Raffelli 1956, zit. nach Hommerich, 19). Lederman (29) konnte 11 von 21 Patienten mit einfacher Epithelhyperplasie durch Strahlentherapie heilen.

Hommerich (19) führte 1967 eine vergleichende Untersuchung durch: dabei wurden 1o Patienten, die an leukoplakischer Epithelhyperplasie erkrankt waren, mit mikrochirurgischen und konservativen Methoden behandelt. Weitere 12 Patienten mit einer Strahlendosis von jeweils 5 ooo r (Tumordosis). Der Spiegel- und histologische Befund der 1o Patienten der ersten Gruppe blieb bei Kontrollen unverändert. Dagegen wurden 7 Patienten der zweiten Gruppe geheilt. Die mit Bestrahlung erfolgreich behandelten Fälle waren im histologischen Ausgangsbefund durch eine mehr oder weniger ausgeprägte subepitheliale Entzündung gekennzeichnet. Bei bioptischen und histologischen Kontrolluntersuchungen konnte eine Rückbildung der Entzündung, eine subepitheliale Strahlenfibrose und eine Abflachung des vormals hyperplastischen Epithels beobachtet werden. Die Ergebnisse führten zu dem Eindruck, daß 'jedenfalls bei Anwesenheit zelliger entzündlicher Elemente die Hyperplasie eine reaktive Antwort auf die Entzündung selbst darstellen kann' (zit. nach Hommerich, 19).

Die 5 Fälle der zweiten Therapiegruppe, die durch die Strahlenbehandlung klinisch und histologisch unbeeinflußt blieben, waren durch Hyperkeratosen, bzw. subepitheliales Ödem gekennzeichnet. Hommerich (19) kommt zu dem Schluß, daß den subepithelialen Veränderungen eine wichtige Rolle bei der zu wählenden Therapie zukommt und empfiehlt, nur die Pachydermien oder leukoplakischen Hyperplasien, die eine kleinzellige subepitheliale Entzündung aufweisen, zu bestrahlen.

1971 veröffentlichten Hommerich, Ernst und Schubert-Matthess (2o) eine weitere Arbeit, nachdem sie nochmals 15 Patienten mit einfacher leukoplakischer Epithelhyperplasie einer Strahlentherapie mit reduzierter Dosis von 3 ooo bzw. 2 3oo r unterzogen und eine Langzeitnachkontrolle durchgeführt hatten. Dabei ergaben sich ähnliche Ergebnisse, wie in der vorangegangenen Untersuchung. Von den 15 Patienten blieben 9 rezidivfrei und 6 unverändert. Es ist bekannt, daß die mit der Hyperplasie gekoppelte kleinzellige Entzündung, insbesondere die Lymphozyten, sehr strahlenempfindlich ist. Durch eine Reduktion der Strahlendosis kann die Gefahr der iatrogenen Cancerisierung normalen Epithels erheblich vermindert werden.

Bei dieser Untersuchung verhielten sich wiederum diejenigen Leukoplakien mit Hyperkeratose, bzw. ohne kleinzellige subepitheliale Entzündung und mit Ödem therapierefraktär. Bei den übrigen bildete sich das Epithel in den normalen Aufbau zurück.

Für die Epithelhyperplasie mit Atypien empfehlen Hommerich et al. (2o) aus Sicherheitsgründen jedoch weiterhin die Applikation einer Tumorvernichtungsdosis mit 6 ooo r.

An der HNO-Klinik der Universität München besteht die Behandlung der einfachen leukoplakischen Epithelhyperplasie zur Zeit in einer Entzündungsbestrahlung mit 1 2oo - 1 5oo r (Einzeldosis 15o r). Erst, wenn sich nach mehrwöchigem Intervall keine Rückbildungstendenz feststellen läßt, wird eine mikrochirurgische Abtragung durchgeführt. Für die weitere Zukunft wird eine Dosisreduktion angestrebt, um die geringe Cancerisierungsgefahr des ausgereiften Gewebes zu minimieren.

g) Schrifttum zur subepithelialen Entzündung

Der häufig bei Epithelhyperplasien bestehende subepitheliale Entzündungsprozess scheint für die Genese der Erkrankung von Bedeutung zu sein. Ob aber die subepitheliale Entzündung die vermehrte Proliferation des Epithels auslöst, oder umgekehrt, kann nicht mit Sicherheit entschieden werden. Die Untersuchungen von Hommerich, Ernst, Schubert-Matthess (2o) sprechen für eine Reaktion des Epithels auf die entzündlichen submukösen Veränderungen.

Während die epithelialen Vorgänge eingehend untersucht wurden, sind aus der Literatur nur unzureichende Angaben über das angrenzende subepitheliale

Gewebe zu erhalten. Insbesondere über die subepitheliale Entzündung wird nur spärlich berichtet. Übereinstimmend wird von den hier erwähnten Autoren das Vorhandensein einer vorwiegend lymphozytären und gelegentlich plasmazytären Entzündung bejaht (24, 26, 31, 44, 48). Hommerich (19) fand der Epithelhyperplasie in gradueller Differenz eine subepitheliale Entzündung beigeordnet. Auch aus den Beobachtungen aus anderen Schleimhautbereichen (Mundschleimhaut, Vulva, etc.) ist bei Epithelhyperplasie eine begleitende subepitheliale Entzündung bekannt (1o, 16, 39, 46). Quantitative bzw. semiquantitative Analysen sind in der Literatur nicht zu finden.

h) Geschlechtsverteilung

Die leukoplakische Epithelhyperplasie des Kehlkopfes ist eine Erkrankung, die in überwiegendem Maße das männliche Geschlecht betrifft. Die statistischen Erhebungen einiger hier erwähnter Autoren stimmen dabei überein. Manche Ergebnisse sind wegen zu geringer Fallzahlen nicht unbedingt repräsentativ und verfälschen etwas das Bild. McGavran et al. (32) stellten bei 84 Patienten mit Keratose des Kehlkopfes ein Verhältnis von 74 Männern zu 1o Frauen fest. Lederman (29) bei 21 Patienten 2o : 1, Weiß (48) eine Relation von 18 : 2, und Seiferth und Glanz (45) von 1o3 : 11. Addiert man die Verhältniswerte der einzelnen Autoren, so ergibt sich ein Mittelwert von 8,1 Männern : 1 Frau in der Geschlechtsverteilung der

leukoplakischen Epithelhyperplasie.

II. MATERIAL

In der vorliegenden Arbeit soll in erster Linie die Frage untersucht werden, welche Zusammenhänge zwischen der einfachen leukoplakischen Epithelhyperplasie und der in der Literatur weniger ausführlich beschriebenen subepithelialen Entzündung bestehen.

Diese subepitheliale Entzündung besteht aus mehr oder weniger starken rundzelligen Infiltraten. Diese setzen sich vorwiegend aus Lymphozyten zusammen. Gelegentlich kommen auch Plasmazellen oder Granulozyten vor.

In vielen Fällen wurde neben der Entzündung auch ein Ödem festgestellt, weshalb zusätzlich noch die Relation Leukoplakie und Ödem darzustellen versucht wurde.

Das Ödem wird mit in Betracht gezogen, weil nach den Erfahrungen von Hommerich (19,2o) eine Radiotherapie bei Leukoplakie ohne Entzündung oder mit Ödem zu schlechten Ergebnissen führte.

Es wurden 15o histologische Schnittpräparate von 111 Patienten der Universitäts-Hals-Nasen-Ohren-Klinik München, bei denen im Zeitraum zwischen 1971 und 1974 wegen einer leukoplakischen Epithelhyperplasie Probeexcisionen an den Stimmbändern entnommen worden waren, am Pathologischen

Institut der Universität München nachgemustert und neu klassifiziert.

Voraussetzung war, daß es sich bei dem Krankengut ausschließlich um Patienten handelte, die weder chirurgisch noch radio-therapeutisch noch konservativ vorbehandelt waren. Nur unter diesen Voraussetzungen waren exakte Ergebnisse zu erwarten.

Leukoplakische Epithelhyperplasie bzw. subepitheliale Entzündung wären andernfalls durch postoperative Vernarbung bzw. Strahlenfibrose als Sekundärveränderung beeinflußt worden. Die von uns ausgesuchte Gruppe der leukoplakischen Epithelhyperplasie entsprach der Gruppe 1 nach Kleinsasser, also eine Epithelhyperplasie ohne Zellatypie. Gruppe 2 und Gruppe 3 nach Kleinsasser waren von der histologischen Nachmusterung ausgeschlossen.

III. METHODIK

Die 15o histologischen Schnittpräparate wurden mikroskopisch beurteilt, wobei insbesondere auf Stärkegrad der Leukoplakie und Stärkegrad der Entzündung geachtet wrude.

Es wurde folgende Klassifizierung getroffen:

1. Die Stärke der leukoplakischen Epithelhyperplasie ohne Atypie (nach Kleinsasser Gruppe 1) wurde semiquantitativ in 3 Kategorien eingeteilt:

Grad 1 geringe Hyperplasie

Grad 2 mäßige Hyperplasie

Grad 3 ausgeprägte Hyperplasie

Nur in einem Fall wurde die frühere pathohistologische Beurteilung revidiert und der Befund der leukoplakischen Epithelhyperplasie der Gruppe 2 nach Kleinsasser mit geringer und mäßiger Atypie zugeordnet.

2. Dem Epithelbefund gegenübergestellt wurden die subepithelialen Veränderungen, d.h. die zelluläre entzündliche Reaktion mit vorwiegend lymphozytären, gelegentlich auch plasmazellulären, bzw. granulozytären Infiltrationen.

Der Grad der entzündlichen Aktivität wurde ebenfalls semiquantitativ bestimmt und in 4 Gradstufen eingeteilt:

Grad 0 keine entzündliche Reaktion

Grad 1 mäßige, jedoch eindeutige entzündliche Reaktion

Grad 2 stärkere entzündliche Reaktion

Grad 3 massive entzündliche Reaktion

Geringe Vermehrung rundzelliger Infiltrate wurde dabei als nicht wesentlich erachtet und dem Grad 0 zugeordnet.

3. Mit dem Ausmaß der Ödembildung wurde entsprechend 2. verfahren.

Als Nebenbefund bot sich an, die Alters- und Geschlechtsverteilung auszuwerten.

IV. ERGEBNISSE

a) Verhältnis von leukoplakischer Epithelhyperplasie und Grad der entzündlichen Aktivität

Eine subepitheliale Entzündung bei einfacher leukoplakischer Epithelhyperplasie wurde bei fast allen Präparaten gefunden. Es zeigte sich dabei eine deutliche Abhängigkeit zwischen der Intensität der entzündlichen Infiltration und dem Ausmaß der leukoplakischen Epithelhyperplasie.

Die Häufigkeit ausgeprägter subepithelialer entzündlicher Infiltrate nimmt mit der stärker werdenden Hyperplasie, bzw. deren Übergang von Grad 1 und Grad 2 - 3 unserer Einteilung zu. Nur in 4 Fällen von 15o nachklassifizierten Schnittpräparaten fand sich kein rundzelliges entzündliches Infiltrat bzw. so geringe Entzündungszeichen, daß sie dem Grad O zugeordnet wurden.

In 63 Fällen von leukoplakischer Epithelhyperplasie Grad 1 zeigte sich in 1 Fall keine Entzündung.

in 43 Fällen eine mäßige, jedoch eindeutige Entzündung = Grad 1;

in 18 Fällen eine stärkere entzündliche Reaktion = Grad 2; und nur

in 1 Fall eine massive entzündliche Infiltration = Grad 3.

Bei der leukoplakischen Epithelhyperplasie Grad 2 unserer Einteilung war von 65 Präparaten in 3 Präparaten keine entzündliche Reaktion festzustellen = Grad 0;

in 28 Fällen fand sich eine mäßige, jedoch eindeutige entzündliche Reaktion = Grad 1;

in 31 Präparaten dagegen fand sich eine stärkere entzündliche Reaktion = Grad 2; und

in 3 Präparaten eine massiv entzündliche Reaktion = Grad 3.

Auch bei der leukoplakischen Epithelhyperplasie Grad 3 unserer Einteilung bestätigte sich die Abhängigkeit von leukoplakischer Epithelhyperplasie und subepithelialer Entzündung. Von den 21 Präparaten mit leukoplakischer Epithelhyperplasie Grad 3 war keines ohne begleitende Entzündung.

8 Präparate entsprachen dem Grad 1;

1o Präparate zeigten stärker entzündliche Reaktionen = Grad 2;

3 Präparate zeigten eine massive subepitheliale Entzündung = Grad 3.

Werden diese Werte prozentual ausgedrückt, bedeutet dies, daß bei der leukoplakischen Epithelhyperplasie Grad 1 unserer Einteilung in
1,5 % der Fälle Grad 0 der Entzündungseinteilung zutraf,
in 68 % Grad 1,
in 29 % Grad 2, und wiederum
in 1,5 % der Fälle Grad 3.

Bei Grad 2 der leukoplakischen Epithelhyperplasie in insgesamt 65 Präparaten entfielen
4,5 % auf Grad 0,
43 % auf Grad 1,
48 % auf Grad 2, und
4,5 % auf Grad 3 der Entzündungseinteilung.

Die 21 Präparate der leukoplakischen Epithelhyperplasie Grad 3 teilen sich wie folgt auf:

0 % Grad 0 unserer Entzündungseinteilung,
38 % Grad 1,
47,5 % Grad 2 und
14,5 % Grad 3.

Das heißt also, daß sich bei der leukoplakischen Epithelhyperplasie Grad 1 nur in 29 % der Fälle eine stärkere entzündliche Aktivität fand, dagegen in 48 % der leukoplakischen Epithelhyperplasie Grad 2, und in 47, 5 % der leukoplakischen Hyperplasie Grad 3.

Ähnliches, bzw. noch eindeutigeres läßt sich auch über die massive entzündliche Infiltration sagen,

die von 1,5 % bei der leukoplakischen Epithelhyperplasie Grad 1 über 4,5 % bei Grad 2 auf 14,5 % bei Grad 3 ansteigt.

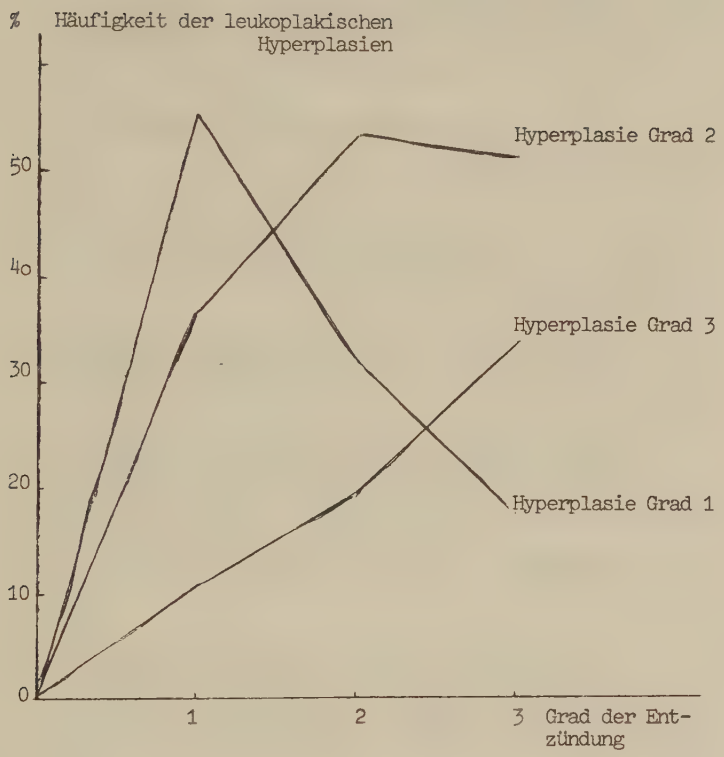
Umgekehrt nimmt der prozentuale Anteil der Entzündung des Grades 1 linear von leukoplakischer Epithelhyperplasie Grad 1 bis 3 ab (siehe auch Tabelle A).

TABELLE A : Verhältnis von leukoplakischer Epithelhyperplasie und Grad der entzündlichen Aktivität

Grad der Entzündung	0	%	1	%	2	%	3	%
leukoplakische Hyperplasie Grad 1 (N=63)	1	1,5	43	68	18	29	1	1,5
Grad 2 (N=65)	3	4,5	28	43	31	48	3	4,5
Grad 3 (N=21)	0	0	8	38	1o	47,5	3	14,5

Abbildung 2 : Verhältnis von leukoplakischer Epithelhyperplasie und Grad der entzündlichen Aktivität

(siehe auch Tabelle A)



b) Verhältnis von leukoplakischer Epithelhyperplasie und subepithelialem Ödem

Zwischen Stärkegrad der leukoplakischen Epithelhyperplasie und subepithelialem Ödem ergab sich ein reziprokes Verhalten. Es zeigte sich häufig ein ausgeprägtes Ödem bei geringer und ein geringgradiges Ödem bei ausgeprägter Epithelhyperplasie.

Zur Klassifizierung wurde eine analoge Einteilung wie im vorher abgehandelten Kapitel (siehe Punkt II - METHODIK) getroffen:

in 8 Fällen der 15o nachuntersuchten Präparate fand sich kein Ödem.

Von den 63 Präparaten der leukoplakischen Epithelhyperplasie Grad 1 waren 3 ohne Ödem. Dies entspricht 2 %.

In 3o Präparaten (2o %) zeigte sich ein Ödem des Grades 1;

in 23 Präparaten (15,3 %) ein Ödem des Grades 2; und

in 6 Präparaten (4 %) ein Ödem des Grades 3.

Bei den 65 Präparaten, die nach unserer Einteilung einer Epithelhyperplasie Grad 2 zugeordnet waren, konnte bei 2 kein Ödem festgestellt werden (1,3 %).

Bei 33 Präparaten (22 %) ein Ödem des Grades 1;

bei 27 Präparaten (18 %) eine ödematöse Veränderung des Grades 2; und nur

in 1 Präparat (0,7 %) des Grades 3.

Am eindeutigsten bestätigte sich das reziproke Verhalten von leukoplakischer Epithelhyperplasie und subepithelialem Ödem bei der Untersuchung der 21 Präparate der leukoplakischen Epithelhyperplasie Grad 3.

Von diesen 21 Präparaten hatten 3 (2 %) kein Ödem;

12 (8 %) ein Ödem des Grades 1;

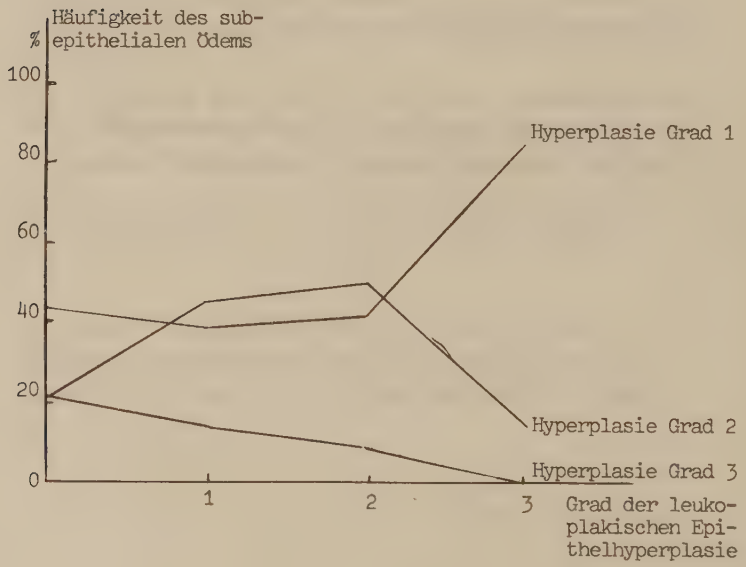
6 Präparate (4 %) wiesen subepitheliale, ödematöse Veränderungen Grad 2 auf;

in keinem der Präparate (0 %) des Grades 3 der leukoplakischen Epithelhyperplasie ließ sich ein Ödem des Grades 3 nachweisen (siehe auch Tabelle B und Graphik Abb. 3).

TABELLE B : Verhältnis von leukoplakischer Epithelhyperplasie und subepithelialem Ödem

Grad des Ödems	0	%	1	%	2	%	3	%
leukoplakische Hyperplasie Grad 1 (N=63)	3	2	3o	2o	23	15,3	6	4
leukoplakische Hyperplasie Grad 2 (N=65)	2	1,3	33	22	27	18	1	0,7
leukoplakische Hyperplasie Grad 3 (N=21)	3	2	12	8	6	4	0	0

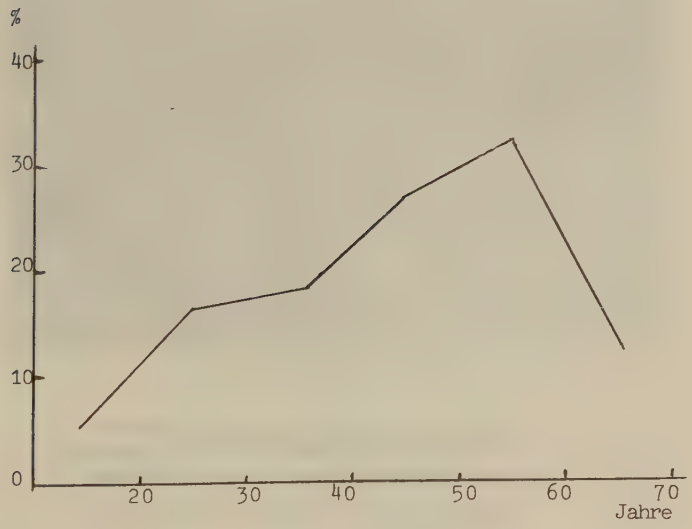
Abbildung 3 : Verhältnis von leukoplakischer Epithelhyperplasie und subepithelialem Ödem (siehe auch Tabelle B)



c) Altersverteilung

Die Altersverteilung der an leukoplakischer Epithelhyperplasie der Stimmbänder Erkrankten, die als Nebenbefund mitausgewertet wurde, ließ nach einem nahezu linearen Anstieg einen Kulminationspunkt zwischen dem 6o. - 7o. Lebensjahr und danach einen steilen Abfall erkennen. Das Durchschnittsalter lag bei 54,8 Jahren. Erkrankungen Jugendlicher und Kinder konnte in unserem Patientengut nicht festgestellt werden (siehe Graphik Abbildung 4).

Abbildung 4 : Altersverteilung der leukoplakischen Epithelhyperplasie



d) Geschlechtsspezifische Morbidität der leukoplakischen Epithelhyperplasie der Stimmbänder

Die 15o histologischen Präparate waren 111 Patienten entnommen worden. Hiervon gehörten 93 Patienten dem männlichen und 18 Patienten dem weiblichen Geschlecht an. Im hier untersuchten Patientengut ergibt sich eine Geschlechtsverteilung bei dieser Erkrankung von 83,8 % Männern zu 16,2 % Frauen, bzw. 5,1 Männern zu 1 Frau.

Bild 1 a : leukoplakische Epithelhyperplasie Grad 1 (geringe leukoplakische Epithelhyperplasie ohne Atypie, Gruppe 1 nach Kleinsasser)

Subepitheliale Entzündung Grad 1 und subepitheliales Ödem Grad 3

HE-Färbung, Vergrößerung x 63

Bild 1 b : leukoplakische Epithelhyperplasie Grad 1
(geringe leukoplakische Epithelhyperplasie ohne Atypie, Gruppe 1 nach Kleinsasser).

Subepitheliale Entzündung Grad 1 und subepitheliales Ödem Grad 3

HE-Färbung, Vergrößerung x 160

Bild 2 a : Ausgeprägte leukoplakische Epithelhyperplasie Grad 3, jedoch ohne Atypie
(Gruppe 1 nach Kleinsasser)

Subepitheliale Entzündung Grad 3

HE-Färbung, Vergrößerung x 63

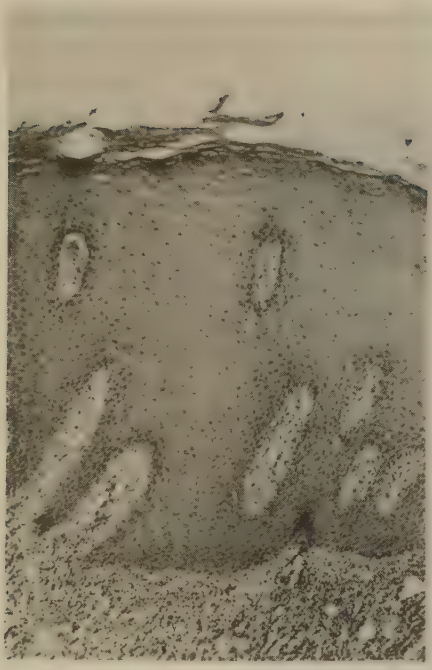


Bild 2 b: Ausgeprägte leukoplakische Epithelhyperplasie Grad 3, jedoch ohne Atypie (Gruppe 1 nach Kleinsasser)

Subepitheliale Entzündung Grad 3

HE-Färbung, Vergrößerung x 160

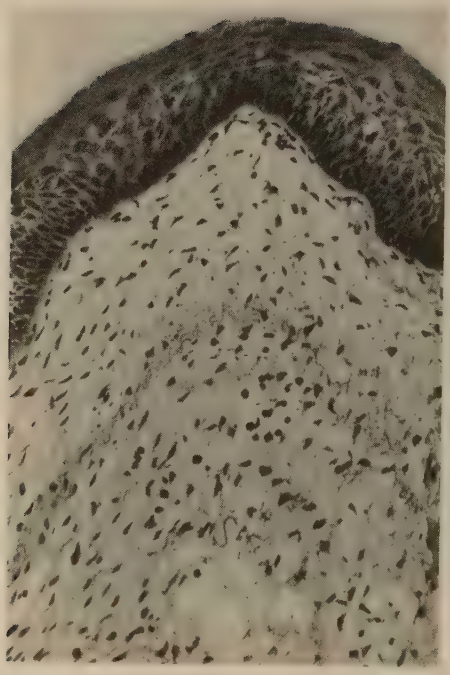


Bild 3 : einfache leukoplakische Epithelhyperplasie
Grad 1, subepitheliale Entzündung Grad 0-1,

Ödem Grad 2-3

HE-Färbung, Vergrößerung x 160

V. DISKUSSION

Eine wesentliche Rolle bei der Entstehung und für die Behandlung der leukoplakischen Epithelhyperplasie der Stimmbänder scheint die dabei meistens vorhandene subepitheliale Entzündung einzunehmen (19, 44). Bei dieser Entzündung handelt es sich um eine kleinzellige vorwiegend lymphozytäre und gelegentlich plasmazytäre und granulozytäre Infiltration des subepithelialen Gewebes, die sich gegenüber konservativen Maßnahmen, wie Antibiotika, Steroide, Instillation, Inhalationen und Vermeidung von Noxen meistens therapieresistent verhält. Über diese subepithelialen Veränderungen gibt es in der Literatur nur wenige und spärliche Hinweise. Aus anderen Schleimhautbereichen, insbesondere der Mundschleimhaut ist ebenfalls die Korrelation von Epithelhyperplasie und submuköser Entzündung bekannt. Auch hier wird das häufige Vorhandensein dieser Veränderungen beschrieben (1o, 19, 39, 46).

Eine quantitative bzw. semiquantitative Analyse konnte zu Vergleichsstudien nicht herangezogen werden.

Aus der vorliegenden Arbeit kann das Resumé gezogen werden, daß mit zunehmender Stärke der subepithelialen entzündlichen Infiltration die Epithelhyperplasie ebenfalls eine deutliche Progredienz zeigt. Beim submukösen Ödem konnten wir ein reziprokes Verhalten feststellen, d.h. mit zunehmendem Ödem nimmt die Hyperplasie des Epithels ab.

Eine minimale Anzahl von Präparaten war ohne kleinzellige Entzündung. Von 15o Präparaten lediglich 4, das ist ein prozentualer Anteil von 2,7 %. In einer Arbeitvon Schubert-Matthess (44) hatten von 22 untersuchten Patienten mit Epithelhyperplasie der Stimmbänder 1oo % eine subepitheliale Entzündung. Ist dieser entzündliche Vorgang besonders stark ausgeprägt, kann man eine stärkere Proliferationstendenz in den basalen Epithellagen beobachten. Es kann zu einer 'basalen Unruhe' kommen. Weiß prägte den Begriff 'Reizhyperplasie'. Die Basalmembran ist in diesen Fällen gelegentlich örtlich 'maskiert', jedoch nicht unterbrochen (5, 23, 31, 48).

Über die prognostische Bedeutung der Epithelhyperplasie der Gruppe 3 nach Kleinsasser und die Notwendigkeit eingreifender strahlentherapeutischer und chirurgischer Behandlungsmethoden besteht weitgehendes Einverständnis. Die geeignete Therapie der leukoplakischen Epithelhyperplasien der Gruppen 1 und 2, die nur in einem geringen Prozentsatz in ein malignes Stadium übergehen - dies trifft vor allem für die Epithelhyperplasie der Gruppe 1 zu - ist heute noch strittig. Die Therapievorschläge reichen von konservativen, mikrochirurgischen bis zu - mit unterschiedlicher Dosis applizierten - strahlentherapeutischen Methoden.

Man sollte bei der Aufstellung eines Behandlungsplanes sich auf jeden Fall nicht allein vom epithelialen Befund leiten lassen, sondern die subepithelialen Veränderungen mit in Betracht ziehen

(2o). Während die leukoplakischen Veränderungen durch die endolaryngeale Mikrochirurgie abgetragen werden können, sollten die submukösen Veränderungen mit entsprechenden antiphlogistischen Maßnahmen behandelt werden. Hommerich, Ernst und Schubert-Matthess (2o) empfehlen die Entzündungsbestrahlung. Die Gefahr einer möglichen Cancerisierung des ausgereiften Gewebes sei dabei minimal.

Die Alters- und Geschlechtsverteilung der Erkrankung stimmt mit den Ergebnissen der anderen Autoren weitgehend überein (29, 32, 45, 48). Im hier untersuchten Patientengut konnte im Vergleich eine Verschiebung zu Ungunsten des weiblichen Geschlechts festgestellt werden.

Der rechnerische Mittelwert der geschlechtsspezifischen Erkrankungshäufigkeit lag bei den genannten Autoren bei 8,1 Männern zu einer Frau, im hier untersuchten Patientengut hingegen bei 5,1 zu 1.

Für die Altersverteilung, die sich hier im Gegensatz zu anderen Autoren nur auf die Erkrankung an leukoplakischer Epithelhyperplasie der Gruppe 1 nach Kleinsasser bezog, ergab sich ein Altersdurchschnitt - bei dem die Hyperplasie erstmalig diagnostiziert wurde - von 54,8 Jahren. Dies deckt sich in etwa mit den Angaben anderer Autoren.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

15o histologische Präparate von 111 Patienten der Universitäts-Hals-Nasen-Ohren-Klinik München, bei welchen zwischen 1971 und 1974 wegen einer leukoplakischen Epithelhyperplasie Probeexcisionen des Stimmbandepithels entnommen worden waren, wurden von zwei Beobachtern nachgemustert und klassifiziert. Dabei kamen nur Präparate mit einer einfachen Epithelhyperplasie der Gruppe 1 nach Kleinsasser zur Auswertung. Diese wurden wiederum je nach Stärkegrad der Hyperplasie in 3 Grade eingeteilt.

Den Epithelbefunden gegenübergestellt wurden die subepithelialen Veränderungen, die neben einem Ödem in einer kleinzelligen, vorwiegend lymphozytären entzündlichen Infiltration bestehen. Das Ausmaß dieser Infiltration wurde semiquantitativ bestimmt und nach Stärke in 4 Grade eingeteilt. Mit der subepithelialen Ödembildung wurde analog verfahren.

Die Ergebnisse zeigen, daß die Veränderungen des Stimmbandepithels im Sinne einer einfachen leukoplakischen Epithelhyperplasie zu 97 % von einer subepithelialen Entzündung begleitet ist. Das Ausmaß der leukoplakischen Epithelhyperplasie nimmt signifikant mit der Stärke der entzündlichen Infiltration zu (siehe Tabelle A und Abbildung 2). Beim submukösen Ödem konnten wir ein reziprokes Verhalten feststellen. Die Ergebnisse werden anhand von Tabellen und Diagrammen dokumentiert.

Als Nebenbefund wurden die alters- und geschlechtsspezifische Erkrankungshäufigkeit ausgewertet. Hierbei ergab sich eine Bestätigung und Erweiterung der Ergebnisse anderer Autoren.

VII. LITERATURVERZEICHNIS

1. ALFÖLDY, J., DUCHON, J.:

   Frühdiagnose der Kehlkopfpraecancerosen mit Hilfe der Schiller'schen Jodprobe. Z. Laryng. Rhinol. 44 (1965 = 71-75

2. ALTMANN, F., GINSBERG, J., STOUT, A.P.:

   Intraepithelial Carcinoma (cancer in situ) of the Larynx. Arch. Otolaryng. 56 (1952) 121-133

3. BLACK, M , DAVIES, B.T., and BOND, W.M.:

   Discussion on the Keratoses of the Larynx. Proc. roy. Soc. Med. 47, 245 (1954)

4. BLACK, M.:

   Local Radium Treatment for Carcinoma of the Larynx. J. Laryng. 74, 363 (1960)

5. BRAUN-FALCO, F.:

   Beitrag zum Verhalten der Basalmembran bei benignen und malignen epithelialen Larynxtumoren. Z. Laryng. Rhinol. 39 (1960) 289

6. CACHIN, Y.:

   Les kêratoses du larynx (leucoplasies et pachydermies) problèmes actuels d'O.R.L., Ed. Maloine (1961)

7. CLERF, L.H.:

   Keratosis of the Larynx, J.A.M.A., 132, 823 (1946)

8. CLERF, L.H., PUTNEY, F.J., O'KEEFE, J.J.:

   Carcinoma of the Larynx. Laryngoscope, 58, 632 (1948)

9. CRACOVANER, A.J.:

   Hyperkeratosis of the Larynx. Arch. Otolaryng. 70 (1959)

10. EDER, M., GEDIGK, P.:

Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und der pathol. Anatomie, Springer (1974)

11. FALCINELLI, M., RAFFAELI, M.:

Sulla possibilità di una radiotherapia nella pachydermia del laringe. Radiologie (ROMA), 12 (1956) 405

12. GABRIEL, C.E., JONES, D.G.:

Hyperkeratosis of the Larynx. J. Laryng. 76, 947 (1962)

13. GAINI, G.:

Laringiti croniche aspecifiche con aspetti precancerosi e cancerosi. Minerva. Otorinolaringol. 12, 210 (1962)

14. GHIGHI-APPINO:

Beitrag zum Studium der Umwandlung des Aufbaues der Kehlkopfschleimhaut in den verschiedenen Lebensepochen. Ric. Morf. 17 (1939), 273, Ref. Zbl. HNO 33 (1940) 184

15. GRAHAM, H.B.:

Keratosis of the Larynx. Arch. Otolaryng. 36, 733 (1942)

16. GREITER, A.:

Traumatogene und symptomatische Leukoplakien. In: HORNSTEIN, O.P.: Entzündliche und systematische Erkrankungen der Mundschleimhaut. Thieme, Stuttgart (1974)

17. GROSSMANN, A.A., MATHEWS, W.H.:

Keratosis of the Larynx with Progression to Malignancy. Canad. Med. Ass. J. 66 (1952) 39-41

18. HAMPERL, H. KAUFMANN, C., OBER, K.G.:

Histologische Untersuchungen an der Cervix schwangerer Frauen. Die Erosion und das Carcinoma in situ. Arch. Gynäk. 184 (1954) 181

19. HOMMERICH, K.W.:

Leukoplakie der Stimmbänder bei Radiotherapie. Arch. klin. exp. HNO-Heilkunde (1967)

2o. HOMMERICH, K.W., ERNST, H., SCHUBERT-MATTHESS, B.:

Zur Strahlentherapie der Stimmbandleukoplakie. Strahlentherapie 141 1 (1971) 18-24

21. JENNINGS, R.C., DARWISCH, S.S.:

Intraepithelial Carcinoma of the Larynx. J. Laryng. 7o (195o) 66o - 67o.

22. KLEINSASSER, O.:

Über die verschiedenen Formen der Plattenepithelhyperplasie im Kehlkopf und ihre Beziehungen zum Carcinom. Arch. Ohrenheilkund 174 (1959) 29o-313

23. KLEINSASSER, O.:

Die Klassifikation und Differentialdiagnose der Epithelhyperplasien der Kehlkopfschleimhaut auf Grund histomorphologischer Merkmale. Z. Laryng. Rhinol. 42 (1963) 339

24. KLEINSASSER, O.:

Über die Behandlung einfacher und praecanceröser Epithelhyperplasien der Kehlkopfschleimhaut. Z. Laryng. Rhinol. 43 (1964) 14

25. KLESTADT, W.:

Beitrag zur Frage hyperkeratotischer und praecanceröser Bildungen im Kehlkopf. Z. HNO-Heilkunde 19 (1928) 5oo-5o4

26. KLESTADT, W.:

Zur Frage der Pachydermia Laryngis als Vorerkrankung des Karzinoms. Z. Laryng. Rhinol. 2o (1931) 3o-33

27. LABAYLE, J.:

Conduite à tenir en présence des lesions dites précancéreuses du larynx. Sem. méd. prof. méd. soc. 35 (1959) 488.

28. LAUERMA, S., Siirula, U.:

A Statistical Study of Prognosis of Carcinoma Laryngis Treated Primarily with Radiation. Pract. Oto-rhino-laryng. (Basel) 42 (1962) 146 - 15o

29. LEDERMAN, M.:

Keratosis of the Larynx. I. Laryng. 77, 651 (1963)

3o. LEJEUNE, F.E.:

Intralaryngeal Operation for Cancer of the Vocal Cord. Ann. Otol. Rhin. u. Laryng. 62 358-37o (Sept.) (1946)

31. LEPAGE, G.:

Hyperplasies et états précancéreux du larynx. Acta oto-rhino-laryng. belg. 19, 5 (1965)

32. McGAVRAN, M.H., BAUER, W.C., OGURA, J.H.:

Isolated Laryngeal Keratosis. Its Relation to Carcinoma of the Larynx Based on a Clinico-Pathological Study of 87 Consecutive Cases with Long-Term Follow-Up. Laryngoscop. (St. Louis) 7o (1960) 932

33. MILLER, A., FISCHER, H.R.:

Carcinoma In Situ of the Larynx. Ann. Otol. (St. Louis) 62, 358 (1953), 67, 695 (1958)

34. MORICARD, F.:

Problèmes statistiques des erreurs apportées par les frotti vaginaux dans le diagnostic précoce du cancer du col. Gynéc. et Obstêt. 54 (1955) 294

35. NISKANEN, K.O.

On Keratosis of the Larynx and its Significance as a Precancerous Stage. Acta Oto-Laryngol. 39 5o3 - 516 (1951)

36. NORRIS, C.M., PEALE, A.R.:

Keratosis of the Larynx. J. Laryng. 77 (1963) 635 - 647

37. OESER, H.:

Strahlenbehandlung der Geschwülste. Urban und Schwarzenberg, München (1958)

38. ORMEROD, F.C.:

The Management of Cancer of the Larynx. J. Laryng. 68 (1954) 1 - 54

39. ORBAN, B.J., WENTZ, F.M.:

Atlas of Clinical Pathology of the Oral Mucoses Membrance. Mosby, St. Louis (1955)

4o. PRECHECHTEL, A.:

Stroboscopie in Laryngeal Keratosis and its Cancerization . Acta Oto-Laryng. (Stockh.) Supp. 183 (1963) 117-119

41. PRIEST, R.E.:

Controversial Aspects of the Treatment of Laryngeal Keratosis. Laryngoscope (St.Louis) 68, 766 (1958)

42. PUTNEY, F.J., O'KEEFE, J.J.:

The Clinical Significance of Keratosis of the Larynx as a Premalignant Lesion. Ann. Otol. 62 (1953) 348

43. SCHMIDT-MATTHIESEN, H.:

Gynäkologie und Geburtshilfe. Schattauer Stuttgart (1975)

44. SCHUBERT-MATTHESS, B.:

Vergleichende histologische Untersuchungen zur Behandlung der Hyperplasie des Stimmbandepithels. Inaug. Diss., FU Berlin 1968

45. SEIFERTH, L.B., GLANZ, H.

Carcinoma in situ laryngis. Klinik und Pathologische Zeitschrift f. Laryng. Rhinol. Otol. und ihre Grenzgebiete 12 (1971) 827

46. SCHUERMANN, H., GREITHER, A., HORNSTEIN, O.:

Krankheiten der Mundschleimhaut und der Lippen. Urban und Schwarzenberg, München 1966

47. WALLRAFF, J.:

Leitfaden der Histologie des Menschen. Urban und Schwarzenberg München 1967

48. WEISS, H.:

Unterschiedliche Wucherungsvorgänge am Epithel des Kehlkopfes, ihre gegenseitige Abgrenzung und therapeutische Schlußfolgerung. Z. Laryng. Rhinol. 4o (1961) 597

Herrn Professor Dr. P. Meister danke ich für die Überlassung des Themas, seine Ratschläge und seine Hilfe insbesondere bei der Begutachtung der histologischen Präparate

Herrn Privatdozent Dr. M. Münzel ebenfalls besten Dank für seine Unterstützung.

Lebenslauf

Am 22.o1.1948 wurde ich als Sohn des Kaufmanns Karl-Heinz König und seiner Frau Elizabeth, geb. Riemer in Überlingen am Bodensee geboren.

1954 wurde ich in der Volksschule Überlingen eingeschult und wechselte nach 4 Jahren auf das Gymnasium Überlingen. Dort erlangte ich 1967 die Hochschulreife. Nach 18 Monaten Dienstzeit bei der Bundeswehr begann ich mein Studium an der Universität Köln im Fachbereich Biologie. Zum Sommersemester 197o erhielt ich die Zulassung zum Medizinstudium in München. Im Wintersemester 197o/71 bestand ich das Vorphysikum, im Sommersemester 1972 das Physikum.

Am 17. Dezember 1975 schloß ich mein Medizinstudium an der Universität München mit dem Medizinischen Staatsexamen ab.

Nach einjähriger Medizinal-Assistenten-Zeit an verschiedenen Häusern und verschiedenen Abteilungen erlangte ich am 31.o7.1977 die Approbation.

Zur Zeit befinde ich mich im 2. Weiterbildungsjahr als Assistent an der Inneren Abteilung im Krankenhaus Radolfzell.